FACTEURS INFLUENÇANT LA TOXICITÉ

Dr MEGUEDDEM.M

PLAN

- INTRODUCTION
- FACTEURS TOXICOCINETIQUES
  - Facteurs liés au sujet
  - Facteurs liés au toxique
  - Facteurs liés à l'environnement
- FACTEURS TOXICODYNAMIQUES
  - Synergie
  - Antagonisme
  - Induction enzymatique
  - Inhibition enzymatique
- CONCLUSION

INTRODUCTION

- Si la Toxicité est une propriété inhérente à la substance, la Nature et l'Etendue des manifestations toxiques dans l'organisme exposé, dépendent de toute une série de Facteurs.
- Les plus évident sont :

  - ✓ Dose et Durée d'Exposition,
  - ✓ Facteurs Physiques et Environnementaux,
  - ✓ Exposition Simultanée ou Antérieure à d'autres produits chimiques.

INTRODUCTION

- Ces Facteurs peuvent être diviser en 02 catégories:
  - **Facteurs Toxicocinétiques**
  - **Facteurs Toxicodynamiques**

FACTEURS TOXICOCINÉTIQUES

- Appelés aussi Facteurs d'influence sur le devenir métabolique des substances étrangères.

- Groupés en 03 catégories:

  - ✓ **Facteurs liés au Sujet.**
  - ✓ **Facteurs liés au Toxique.**
  - ✓ **Facteurs liés à l'Environnement.**

Facteurs liés au Sujet

Espèce:

- La sensibilité des diverses espèces aux poisons peut varier dans des limites relativement considérables. **Ex:** le lapin est considérablement **moins sensible** aux effets de l'Atropine que l'homme ou le chat.

Cette différence de sensibilité entre les espèces, explique les difficultés d'extrapolation des résultats obtenus chez l'animal de laboratoire à l'homme

Facteurs liés au Sujet

Race:

- Chez l'homme, les sujets de race noire ou jaune sont moins sensibles à l'action toxique des dérivés nitrés ou aminés aromatiques **(Détoxifient plus vite et plus intensément)** que les blancs.
- **Ex: ACÉTYLATION DE L'ISONIAZIDE** (**Race jaune : acetyleurs rapides** / **Race blanche : Acetyleurs lents**)

Facteurs liés au Sujet

Sexe:

- Les animaux mâles et femelles de la même espèce et de la même souche réagissent généralement d'une façon identique aux toxiques.
- cependant il existe des exceptions quantitatives dans la sensibilité, **particulièrement chez le rat.**

Facteurs liés au Sujet

- Ex : Hexobarbital:
  - ✓ Induit un temps de sommeil plus long chez la femelle que chez le rat mâle.

La réduction du temps de sommeil chez le mâle est imputée à l'activité plus élevée des enzymes microsomales hépatiques qui hydrolysent cette molécule.

Facteurs liés au Sujet

Age:

- A priori, **les individus jeunes**, tendent, du fait de leur poids moindre et de leur métabolisme plus actif, à être **moins sensibles que les adultes** de même espèce.
- Mais cette règle est loin d'être absolue, au moins chez l'homme, pour les raisons suivantes :

Facteurs liés au Sujet

- ✓ l'immaturité enzymatique (**Ex :** Hexobarbital 10mg/kg induit un temps de sommeil plus long chez la souris de 1j **/** souris de 21j)
- ✓ Immaturité de la BEH.
- ✓ L'absorption: les jeunes absorbent 4 à 5 fois plus de **pb** que les adultes, et 20 fois plus de **Cd** que les adultes. Ceci les rend plus sensibles à l'action de ces toxiques.

Facteurs liés au Sujet

- ✓ L'excrétion: la Pénicilline et la Tétracycline sont éliminées plus lentement chez les jeunes et sont donc plus toxiques chez les jeunes que chez l'adulte.
- ✓ L'hémoglobine F:
  - Représente 90% de Hb totale chez le N-né.
  - Facilement oxydée en méthémoglobine.
- ✓ Acidité gastrique: elle est faible chez les jeunes enfants, Favorisant ainsi la réduction des Nitrates en Nitrites (Méthémoglobinisants).

Facteurs liés au Sujet

- Cependant les jeunes peuvent être moins sensibles à l'action de certains toxiques :

Ex: la DL_{50} du DDT est 20 fois plus élevée chez le rat n-né que chez l'adulte (sensibilité moindre des récepteurs du toxique)

- Les personnes âgées aussi, sont sensibles à l'action toxique de certains produits chimiques (Diminution de la clairance rénale, de l'activité enzymatique hépatique, du flux sanguin hépatique).

Facteurs liés au Sujet

Poids:

- Chez les individus de même espèce, la toxicité d'une substance diffère suivant le poids du sujet.
- Mais la DL exprimée en **mg/kg**, n'est pas proportionnelle au poids, à cause de 02 faits :
  - Le métabolisme et l'élimination sont d'autant plus élevés que le rapport surface corporelle / poids est élevé.
  - Le rapport surface/ poids est d'autant plus élevé que l'animal est petit.

Facteurs liés au Sujet

- Autrement dit, par unité de poids, un petit animal détruit plus de poison qu'un gros, et de ce fait il serait moins sensible.

- C'est ce qui à été établi par Claude Bernard :

  « Le Kg d'un petit lapin exige autant de poison pour mourir que d'oxygène pour vivre ».

- **NB:** Chez l'obèse la dose de poison ne doit pas être calculée en fonction du poids, car la graisse est considérée comme une matière à peu prés inerte a pouvoir adsorbant sensiblement nul, sauf pour les toxiques lipophiles (anesthésiques, hypnotiques,…).

Facteurs liés au Sujet

Etat nutritionnel:

- Chez le rat un régime riche en hydrate de carbone et déficient en protéines, diminue l'activité des enzymes du métabolisme (MFO).

- Les sels de cuivre s'adsorbent sur les aliments. A jeun l'effet émétique est notable.

De façon générale, la toxicité est plus marquée à jeun . En plus, le jeûne favorise le relargage des substances stockées dans le tissu adipeux.

Facteurs liés au Sujet

Etat physiologique, grossesse, fatigue:

- ***Etat physiologique:***

✓ L'hyperventilation favorise l'intoxication par inhalation.

✓ Le jeûne favorise le relargage des substances stockées dans le tissu adipeux, **Ex :** DDT.

- ***Grossesse:***

✓ L'état de gravité accroît en général la sensibilité aux toxiques.

✓ La prise de contraceptifs oraux pendant la grossesse, diminue l'activité des enzymes du métabolisme des substances étrangères.

- ***Fatigue:***

✓ Augmente le plus souvent la sensibilité aux toxiques.

Facteurs liés au Sujet

Etat pathologique:

- ***Insuffisance hépatique:***

✓ Le foie est le principal site de biotransformation des toxiques.

✓ Une insuffisance hépatique est surtout accompagnée d'une diminution de la capacité de métabolisation des substances étrangères . Ex: cirrhose, hépatite, nécrose…

- ***Insuffisance rénale:***

✓ Conséquence de l'altération de la fonction excrétrice et métabolique du rein (modification de la toxicité).

La sensibilité aux produits chimiques augmente lors d'atteinte hépatique et rénale.

Facteurs liés au Sujet

Etat pathologique:

- ***Insuffisance cardiaque***
  - Affecte le flux sanguin hépatique et rénal.

- ***Affection respiratoire***
  - augmente la sensibilité aux polluants atmosphérique.

Facteurs liés au Sujet

Susceptibilité individuelle:

- **Réaction d'Hypo-sensibilité « Tolérance »**

C'est la propriété de l'organisme à supporter sans manifester des symptômes d'intoxications, des doses habituellement nocives d'une substance.

- **Tolérance congénitale (de raison génétique)** cas des **Acétylateurs lents de l'Isoniazide** (présentent une activité moindre de l'acétyl transférase hépatique).

- **Tolérance acquise :** survient lors :

Facteurs liés au Sujet

- ✓ D'antagonisme partiel ou total avec une autre substance.
- ✓ D'immunisation. Application de sérothérapie et de vaccination.
- ✓ D'accoutumance: lors d'administration répétée de certains produits. Ex: alcool, café, tabac, arsenic (Mithridate), médicaments (hypnotiques), …
- ✓ De tachyphylaxie : survient lors d'administration à intervalles de temps brefs de substances initialement actives entrainant une diminution de l'effet pharmacologique.

  Ex: Antidiabétiques oraux / libération d'insuline. Nécessité d'augmenter la dose.

Facteurs liés au Sujet

- **Réactions d'hypersensibilité "Intolérance"**

✓ Naturelle (cas du chien très sensible à l'action de l'Atropine),

✓ Acquise (réactions d'allergies, dites aussi d'hypersensibilité ou de sensibilisation Ex: Cimentiers / Chrome).

Facteurs liés au Toxique

- Structure : Une modification de la structure chimique donne une modification de l'effet toxique. **Ex:** Benzène/Toluene =Cancérogénicité
- Propriétés physico-chimiques :

➢ Taille des particules: < 0,5um ➡ Alvéoles

➢ Solubilité et état d'ionisation: forme non ionisée et lipophile.

➢ Forme physico-chimique: modifie la réponse toxique. **Ex**: inhalation d'oxyde de Cd sous forme poudre grossière, particules fines ou fumée aboutit à des effets différents selon la forme.

➢ Affinité physicochimique: Elle conditionne la localisation élective du toxique dans un organe déterminé. **Ex**: Solvants/SNC.

➢ Tension de vapeur ou volatilité: conditionne la pénétration par voie respiratoire. **Ex**: OP

Facteurs liés au Toxique

- Voie d'administration : Elle conditionne la biodisponibilité du produit et par conséquence sa toxicité. Habituellement la voie IV est la plus dangereuse.

- Rapidité d'administration : elle conditionne la toxicité par un phénomène de surcharge. Ex: Penthotal doit être injecté lentement afin d'éviter une surcharge brutale et massive des organes.

- Concentration : les acides corrosifs sont beaucoup plus toxiques sous forme concentrée qu'en solution très diluée.

Facteurs liés au Toxique

- Nature du véhicule associé : les huiles peuvent augmenter la toxicité des substances liposolubles **Ex:** parathion, DDT

- Biotransformations subies par la substance dans l'organisme : peuvent entraîner soit un phénomène de Détoxification, ou de Bioactivation (**cas du Méthanol qui donne du Formaldéhyde).**

Facteurs liés à l'environnement

- **Température :**

❖ La T° influe par ses effets sur les réactions biochimiques responsables de la biotransformation et de la toxicité de la molécule.

❖ Une augmentation de la température peut modifier la toxicité de certaines substances en augmentant leur volatilité par voie pulmonaire, favorisant leur pénétration dans l'organisme. **Ex:** Alcool.

- **Altitude :**

❖ A haute altitude, il y a diminution de la toxicité de la Digitaline et de la Strychnine. Ces changements sont attribués en majeure partie à la baisse de la teneur en oxygène

Facteurs liés à l'environnement

- **Lumière :**
  - ✓ Les effets toxiques suivent un rythme circadien principalement lié au cycle lumineux. **Ex:** Chez le rat et la souris, les activités des cytochromes P_{450} sont les plus fortes au début de la phase nocturne.
- **Le vent :**
  - ✓ Facteur important pour les substances toxiques par voie pulmonaire.

    moyen de transport et de dispersion des polluants atmosphériques

FACTEURS TOXICODYNAMIQUES

- Ce sont des facteurs liés à l'exposition à d'autres substances étrangères. On parlera alors d'**Interaction**.
- La toxicité d'une substances pour un organisme peut être modifiée par l'exposition **préalable**, **simultanée**, ou **consécutive** à une autre substance.
- Les effets peuvent alors soit, s'additionner ou s'amplifier, soit au contraire se combattre.

Synergie

- Si l'effet global est égal à la somme des effets de chaque substance prise séparément, il y a synergie additive.

effet(A+B)= effet (A) +effet (B)

Ex: les effets de la plupart des organophosphorés sur l'activité de la cholinestérase

- Si l'effet global est plus grand que la somme des effets individuels, la synergie est dite renforçatrice.

effet(A+B)>effet(A) + effet(B)

Ex: l'interaction entre l'amiante et la cigarette multiplie le risque du cancer de poumon par 55.

- On dit qu'il y a **potentialisation** lorsque l'on observe une augmentation de la toxicité d'une substance par une autre substance non toxique ou, moins toxique.
- Ex: l'isopropanol n'a pas d'effet sur le foie, mais peut augmenter l'hépatotoxicité du CCl_4

Antagonisme

- Il y a Antagonisme lorsque l'introduction d'une substance dans l'organisme **réduit la toxicité d'une autre substance**. Ex: Phenobarbital + Anti Vit k= Diminution de l'effet

  - **Antagonisme Compétitif** lorsque la substance et son antagoniste agissant sur le même récepteur.

    Ex: Naloxone est utilisé pour traiter la dépression respiratoire produite par les opioïdes.

  - **Antagonisme non Compétitif** lorsque l'action toxique d'une substance est bloquée par une autre substance n'agissant pas sur le même récepteur.

    Ex: Atropine (intoxication par OP).

Antagonisme

- **Antagonisme Chimique:** Lorsque la réaction entre deux substances conduit à un composé moins toxique.

  Ex: Chélation des métaux lourds par le dimercaptol.
- **Antagonisme Fonctionnel:** Quand les deux substances produisent des effets contraires sur le même paramètre physiologique.
- **Ex:** Stimulants et dépresseurs du SNC.

Ces notions sont à la base du traitement de certaines intoxications et de l'utilisation d'Antidotes

Induction Enzymatique

- Une substance, médicamenteuse ou autre, peut augmenter le métabolisme d'une autre substance associée par stimulation de l'activité de ses enzymes de biotransformation, ces mêmes enzymes interviennent pour les deux produits.

- Il peut en résulter :
  - ✓ soit une Détoxification,
  - ✓ soit une Toxification.

- **Ex:** Phénobarbital

Inhibition Enzymatique

- Des substances inhibant l'activité des enzymes de métabolisation d'une autre substance prolongeant ainsi les effets du composé inchangé, sont appelés inhibiteurs enzymatiques.
- **Ex:** Isoniazide, Macrolides, etc.

CONCLUSION

- La cinétique d’une substance étrangère dans l’organisme est soumise à de multiples influences intrinsèques et extrinsèques.
- Une compréhension claire de l’existence de ces facteurs et de leur mode d’action est importante pour :
  - Prévoir le rapport risque / sécurité pour l’homme dans des conditions d’exposition précises
  - Elaboration de protocoles d'expérimentations toxicologiques.
  - Extrapolation des résultats obtenus chez l'animal de laboratoire à l'homme.
  - Elaboration d'une prophylaxie collective ou individuelle.
  - Etablir des traitements efficaces.